

## 小児（5-11歳）の新型コロナワクチンの有効性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、5-11歳の小児におけるファイザー社ワクチンについて一定の有効性は期待できると判断している。

### ファイザー社臨床試験（PMDA提出資料）

#### ファイザー社の説明（抜粋・要約）：

- C4591007試験の第Ⅱ/Ⅲ相パートを実施し、主要評価項目である本薬2回目接種後1カ月時点の中和抗体価を指標とするC4591001試験の16-25歳の集団との比較の結果、GMR<sup>※1</sup>及び抗体応答率の差について、いずれも事前に設定した成功基準<sup>※2</sup>が達成された。
- 治験薬接種前から2回目接種後7日以前のSARS-CoV-2感染歴がない集団（本薬群1,305例、プラセボ群663例）におけるVE [両側95%CI] は90.7% [67.4, 98.3] であった。
- 5-11歳の小児における本薬の一定の有効性は期待できると考えられる。

#### PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 免疫ブリッジング<sup>※3</sup>に係る成功基準が達成されたこと、中和抗体価の部分集団解析でも被験者背景による大きな差異は認められなかったこと等から、C4591001試験で確認されている本薬のCOVID-19発症予防効果を踏まえると、5-11歳の小児における本薬の一定の有効性は期待できると判断する。
- 本申請で提出された免疫原性データは本薬2回目接種後1カ月時点までのデータであり、5-11歳の小児における本薬接種後の時間経過に伴う中和抗体価の推移は不明である。
- 今後も変異株の発現状況及び流行状況に注視し、変異株に対する本薬の有効性や免疫原性について情報収集し、適宜状況に応じた対応を検討する必要がある。

表4 中和抗体価（評価可能免疫原性集団）

C4591007 試験（5～11 歳）				C4591001 試験（16～25 歳）				GMR [両側 95%CI] (5～11 歳本薬群/ 16～25 歳本薬群)
本薬 10 µg		プラセボ		本薬 30 µg		プラセボ		
N	GMT <sup>a)</sup> [両側 95%CI]	N	GMT <sup>a)</sup> [両側 95%CI]	N	GMT <sup>a)</sup> [両側 95%CI]	N	GMT <sup>a)</sup> [両側 95%CI]	
264	1197.6 [1106.1, 1296.6]	130	10.7 [9.7, 11.8]	253	1146.5 [1045.5, 1257.2]	45	10.0 [10.0, 10.0]	1.04 [0.93, 1.18]

N=解析対象例数

a) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。

また、治験薬 2 回目接種 1 カ月後の中和抗体応答率は表 5 のとおりであり、抗体応答率の差について、事前に設定された成功基準（両側 95%CI の下限値が -10%を上回る）が達成された。

表5 中和抗体応答率（評価可能免疫原性集団）

C4591007 試験（5～11 歳）		C4591001 試験（16～25 歳）		抗体応答率の差 [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (5～11 歳本薬群-16～25 歳本薬群)
本薬 10 µg % (n/N)	プラセボ % (n/N)	本薬 30 µg % (n/N)	プラセボ % (n/N)	
99.2% (262/264 例)	1.5% (2/130 例)	99.2% (251/253 例)	0% (0/45 例)	0.0% [-2.0, 2.2]

N=解析対象例数、n=抗体価がベースライン値（ベースライン値が LLOQ 未満の場合は LLOQ 値）から 4 倍以上に上昇した例数

a) Miettinen and Nurminen 法

※1 幾何平均比（Geometric Mean Ratio） ※2 GMRの両側95%CIの下限値が0.67を上回り、点推定値は0.8以上、及び抗体応答率の差の両側95%CIの下限値が-10%を上回る。

※3 新規の新型コロナワクチンの開発において、既承認の新型コロナワクチンを比較対照として、免疫原性の指標に基づき有効性を評価する手法。

2. 本日の論点：【1】小児（5-11歳）の新型コロナワクチンの接種について  
(1) 小児（5-11歳）の新型コロナワクチンに関する科学的知見等

# 小児（5-11歳）の新型コロナワクチンの安全性（審査報告書）

PMDAは審査報告書において、現時点で5-11歳の小児におけるファイザー社ワクチンについて、許容できないリスクを示唆する情報は得られていないと判断している。

## ファイザー社臨床試験（PMDA提出資料）

### ファイザー社の説明（抜粋・要約）：

- 各回接種後7日間における反応原性事象（局所反応及び全身反応）：本薬群の多くの被験者で局所反応及び全身反応が認められた。各事象の発現割合は、嘔吐、下痢及び関節痛については本薬群とプラセボ群で同程度であったが、それ以外では本薬群でプラセボ群よりも高かった。
- 有害事象：最終接種後1カ月までの有害事象（治験薬各回接種後7日間の反応原性事象を除く）の発現割合は、本薬群10.9%（166/1,518例）、プラセボ群9.2%（69/750例）であり、発現割合1%以上の事象は認められず、本薬群で最も発現割合が高かった事象はリンパ節症0.9%（13/1,518例）であった。
- 重篤な有害事象：第Ⅱ/Ⅲ相パートの本薬群で認められた重篤な有害事象は、先行グループ（データカットオフ日2021年9月6日）で1例（上肢骨折）、追加グループ（データカットオフ日2021年10月8日）で3例（感染性関節炎、異物誤飲及び骨端骨折各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。
- 死亡：いずれのパートでも死亡例は認められなかった。
- 心筋炎・心膜炎：C4591007試験において、心筋炎又は心膜炎の発現は認められなかった。

### PMDAの判断（抜粋・要約）：

- 被験者の多くに反応原性事象（局所反応及び全身反応）が認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度であり回復性が認められていること、反応原性事象以外の有害事象の発現割合は低くほとんどは軽度又は中等度であること等を確認し、現時点で得られている情報からは、5-11歳の小児における本薬の安全性に重大な懸念は認められていないと判断した。
- 本薬接種を受けた5-11歳の小児の情報は限られているが、上述のとおり、若年層におけるワクチン接種後の心筋炎・心膜炎の発生頻度はCOVID-19に合併する心筋炎関連事象の発生頻度よりも低く、発現したとしてもほとんどが無症状又は軽症であることや、年齢層別の発生状況を踏まえると、現時点で5-11歳の小児において許容できないリスクを示唆する情報は得られていない。

表 11 治験薬各回接種後7日間における反応原性事象（1回目又は2回目のいずれか）（Ⅱ/Ⅲ相パート 安全性解析対象集団）

事象名		全体			
		本薬群 (N=1,517) n/N (%)	プラセボ群 (N=750) n/N (%)	本薬群 (N=1,517) n/N (%)	プラセボ群 (N=750) n/N (%)
局所反応	全体	1,308/1,517 (86.2)	349/750 (46.5)	-	-
	注射部位疼痛	1,279/1,517 (84.3)	322/749 (43.0)	9/1,517 (0.6)	0/749
	発赤	401/1,517 (26.4)	72/750 (9.6)	3/1,517 (0.2)	0/749
全身反応	腫脹	309/1,517 (20.4)	35/750 (4.7)	1/1,517 (0.1)	0/749
	全体	1,011/1,517 (66.6)	418/750 (55.7)	-	-
	発熱 <sup>a)</sup>	126/1,517 (8.3)	19/750 (2.5)	-	-
	疲労	785/1,517 (51.7)	299/749 (39.9)	13/1,517 (0.9)	2/749 (0.3)
	頭痛	579/1,517 (38.2)	242/749 (32.3)	5/1,517 (0.3)	4/749 (0.5)
	悪寒	188/1,517 (12.4)	58/749 (7.7)	2/1,517 (0.1)	1/749 (0.1)
	嘔吐	60/1,517 (4.0)	17/749 (2.3)	0/1,517	0/749
	下痢	146/1,517 (9.6)	61/749 (8.1)	0/1,517	0/749
	筋肉痛	266/1,517 (17.5)	85/749 (11.3)	2/1,517 (0.1)	0/749
	関節痛	115/1,517 (7.6)	58/749 (7.7)	0/1,517	0/749

N=解析対象例数（被験者日誌で事象の発現有無に関する記入があった例数）、n=発現例数  
a) 38.0°C以上、Grade分類されていない

表 7 治験薬最終接種後1カ月までに本薬群5例以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副反応	
	本薬群 (N=1,518) n (%)	プラセボ群 (N=750) n (%)	本薬群 (N=1,518) n (%)	プラセボ群 (N=750) n (%)
全体	166 (10.9)	69 (9.2)	46 (3.0)	16 (2.1)
リンパ節症	13 (0.9)	1 (0.1)	10 (0.7)	0
注射部位疼痛	11 (0.7)	3 (0.4)	11 (0.7)	3 (0.4)
外耳炎	7 (0.5)	6 (0.8)	0	0
悪心	6 (0.4)	2 (0.3)	5 (0.3)	1 (0.1)
嘔吐	6 (0.4)	2 (0.3)	0	0
頭痛	6 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.1)	0
下痢	5 (0.3)	1 (0.1)	0	0
転倒	5 (0.3)	1 (0.1)	0	0
節足動物咬傷	5 (0.3)	0	0	0
鼻閉	5 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.1)	0
咳嗽	5 (0.3)	2 (0.3)	0	0
口腔咽頭痛	5 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
発疹	5 (0.3)	0	1 (0.1)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

## 小児（5-11歳）の新型コロナウイルスワクチンの有効性（ファイザー社）

5-11歳におけるファイザー社ワクチン10 $\mu$ gの2回目接種後1か月の免疫原性は、16-25歳における同社ワクチン30 $\mu$ gの2回目接種後1か月と比較し同等で、2回目接種後7日以降の発症予防効果は90.7%であった報告されている。

Walter EB et al<sup>1</sup> (NEJM, 2021)

**研究内容:**2021年6月から研究に参加した5-11歳の2,285名をファイザー社ワクチン接種群<sup>※1</sup>とプラセボ接種群に2:1に無作為に割り付け、ワクチンまたはプラセボ接種1か月後の安全性、免疫原性、有効性を評価したフェーズII・III試験

**結果:**2,268名（ワクチン接種群1,518名、プラセボ群750名）が解析された（年齢中央値8.2歳、追跡期間中央値2.3か月）。

- 5-11歳の群と16-25歳の群<sup>※2</sup>を比較し、以下の通りに免疫原性があると確認された。
  - 中和抗体価：16-25歳の群<sup>※2</sup>と比較し、5-11歳の群における2回目接種後1か月のGMR<sup>※3</sup>は1.04[95%CI:0.93-1.18]であり、事前に定めた免疫原性の成功基準<sup>※4</sup>を満たした
  - 抗体反応率：2回目接種1か月後において両群とも99.2%であり、差は0.0%[-2.0-2.2]であった。
- 2回目接種後7日以降の発症予防効果は、5-11歳全体では90.7% [67.4-98.3]、感染歴のない5-11歳では90.7% [67.7-98.3]であった。

※1 10 $\mu$ gを接種  
※2 ファイザー社ワクチン30 $\mu$ gを2回接種したピボタル試験のデータを用いた。  
※3 幾何平均比 (Geometric Mean Ratio)  
※4 両側95%CIの下限>0.67、GMR $\geq$ 0.8  
※5 幾何平均中和抗体価 (GMT) ※6 2回目接種1か月間に感染が確認されなかった被験者を対象

1 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age [published online ahead of print, 2021 Nov 9]. N Engl J Med

### 2回目接種後1か月の中和抗体価<sup>※5,6</sup>

Table 2. Results of Serum SARS-CoV-2 Neutralization Assay 1 Month after the Second Dose of BNT162b2 among Participants 5 to 11 and 16 to 25 Yr of Age.\*

Age Group	BNT162b2 Dose Level	No. of Participants	GMT (95% CI) <sup>†</sup>	Geometric Mean Ratio, 5-to-11-yr-olds vs. 16-to-25-yr-olds (95% CI) <sup>‡</sup>
5-11 yr	10 $\mu$ g	264	1197.6 (1106.1-1296.6)	1.04 (0.93-1.18)
16-25 yr	30 $\mu$ g	253	1146.5 (1045.5-1257.2)	—

### 2回目接種後7日以降の発症予防効果

Efficacy End Point	SARS-CoV-2 Infection Status	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy (95% CI)
		No. of participants with event (total no.)	Surveillance time (no. at risk) 1000 person-yr	No. of participants with event (total no.)	Surveillance time (no. at risk) 1000 person-yr	
Covid-19 $\geq$ 7 days after second dose	Without evidence of previous infection	3 (1305)	0.322 (1273)	16 (663)	0.159 (637)	90.7 (67.7-98.3)
Covid-19 $\geq$ 7 days after second dose	With or without evidence of previous infection	3 (1450)	0.353 (1398)	16 (736)	0.176 (704)	90.7 (67.4-98.3)

# 小児（5-11歳）の新型コロナワクチンの安全性（ファイザー社）

ファイザー社ワクチン接種後の5-11歳の小児について、2回目接種後約2か月の追跡期間において安全性が示されたと報告されている。

Walter EB et al<sup>1</sup> (NEJM, 2021)

**研究内容:**2021年6月から研究に参加した5-11歳の2,285名をファイザー社ワクチン接種群<sup>※1</sup>とプラセボ接種群に2:1に無作為に割り付け、ワクチンまたはプラセボ接種1か月後の安全性、免疫原性、有効性を評価したフェーズII・III試験

**結果:** ワクチン接種群 (1回目1,151名、2回目1,501名)、プラセボ群 (1回目749名、2回目741名) が解析された。

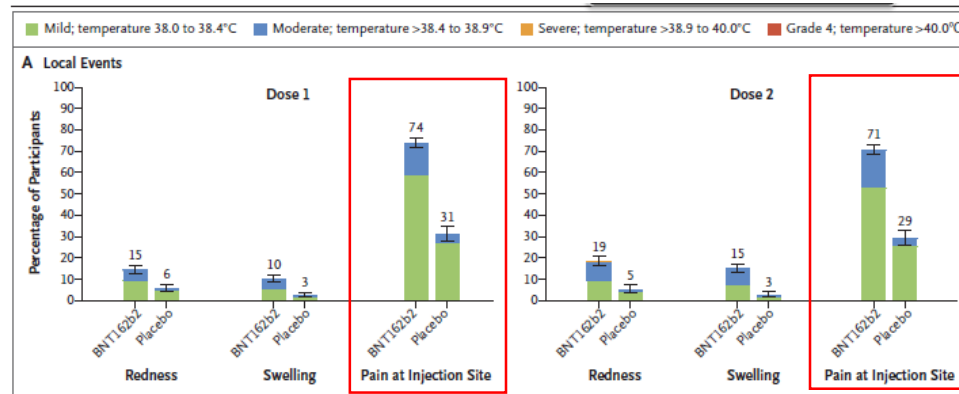
- プラセボ接種群と比較しワクチン接種群では、局所・全身反応がより多く報告された。
- 局所反応
  - 多くは軽度-中等度で、持続期間は1-2日であった。
  - 接種部位の疼痛が最も多くみられ、1回目接種 (74%)、2回目接種 (71%) であった。
- 全身反応
  - 一般的に全身反応は、1回目接種と比較し、2回目接種において報告頻度が高かった。
- 初回接種からデータカットオフ地点 (2021年9月6日)<sup>※2</sup>までにおける有害事象の発生割合は以下の通りであった。
  - ワクチン接種群：10.9%
  - プラセボ接種群：9.2%

※1 10 $\mu$ gを接種

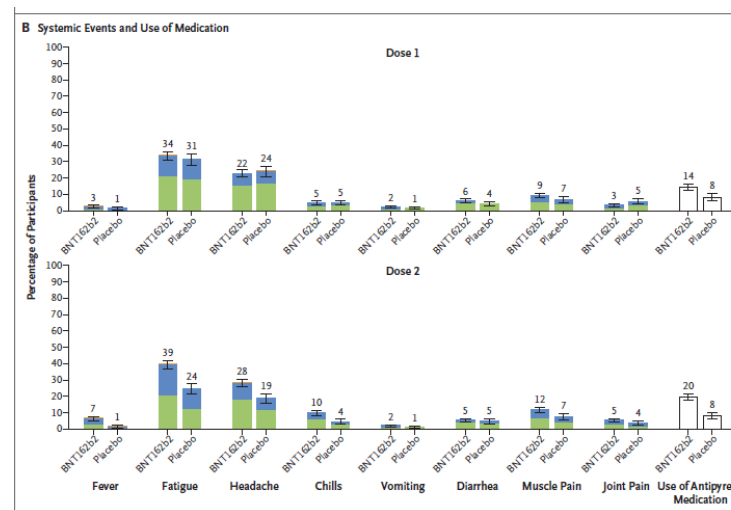
※2 2回目接種後2.3か月経過(中央値)した時期に相当

1 Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age [published online ahead of print, 2021 Nov 9]. N Engl J Med

接種後7日以内の局所反応報告割合



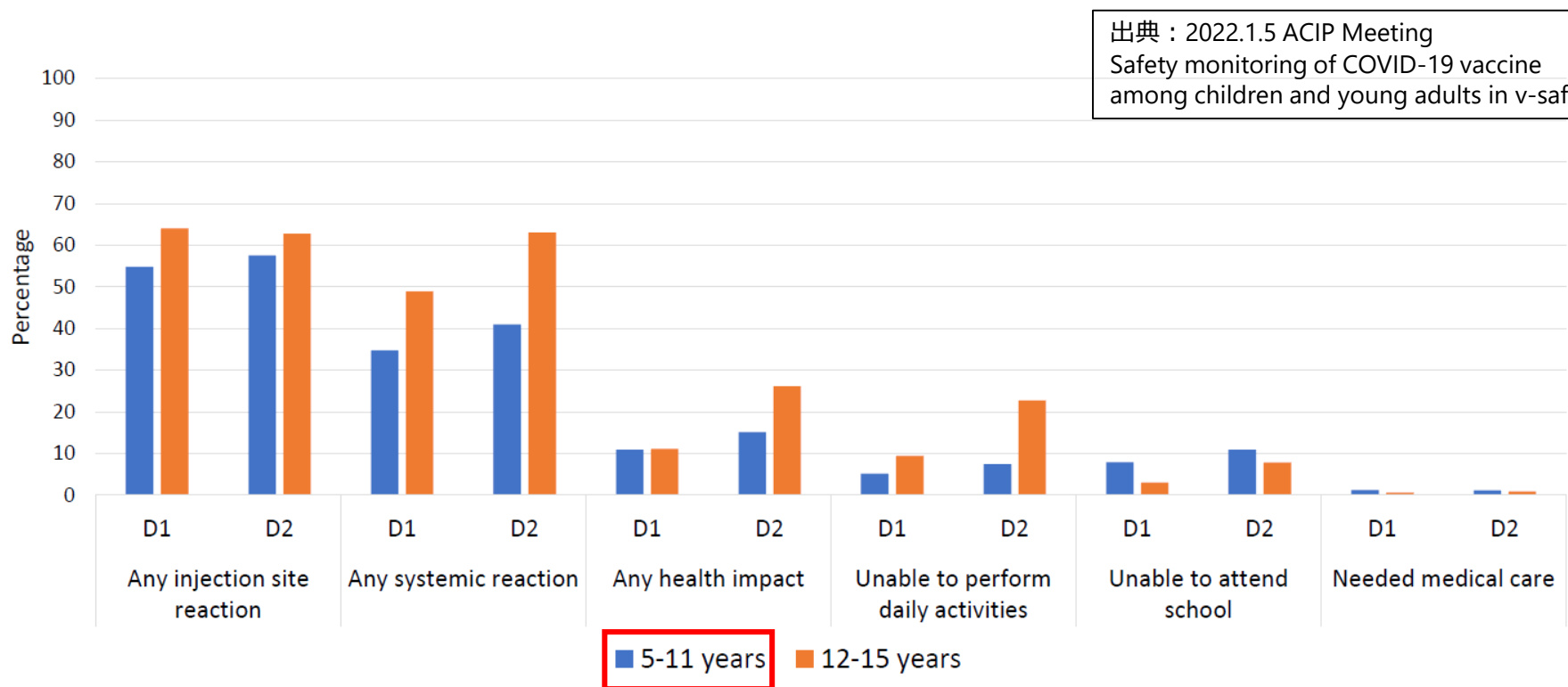
接種後7日以内の全身反応報告割合



## 小児（5-11歳）に対する新型コロナワクチンの安全性（v-safe）

米国のv-safeの解析結果によると、5-11歳の小児における新型コロナワクチン2回目接種後7日間の追跡で認められた副反応は、12~15歳よりも頻度は少ないと報告されている。

### Reactions and health impact events reported at least once in days 0-7 after Pfizer-BioNTech vaccination for children and adolescents ages 5-11 and 12-15 years,\* by dose



\* The dosage for children ages 5-11 years (10 µg) is smaller than that recommended for persons ages ≥12 years (30 µg).  
Includes 77,747 participants who completed at least one survey in the first week after dose 2, data as of December 19, 2021

## 小児（5-11歳）に対する新型コロナワクチンの安全性（VAERS）

米国のVAERSの解析結果によると、5-11歳の男性における新型コロナワクチン接種後の心筋炎の報告率は、12-15歳及び16-17歳の男性における報告率より低いと報告されている。

### Reporting rates of myocarditis (per 1 million doses administered) after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination, 7-day risk interval\*

Age group	Males		Females	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
5-11 years	0.0	4.3	Not calculated <sup>†</sup>	2.0
12-15 years	4.8	45.7	1.0	3.8
16-17 years (included for reference)	6.1	70.2	0.0	7.6

出典：2022.1.5 ACIP Meeting  
COVID-19 vaccine safety updates:  
Primary series in children and  
adolescents ages 5.11 and 12.15  
years, and booster doses in  
adolescents ages 16.24 years

- **37,810,998** total doses 1 and 2 of vaccine administered<sup>‡</sup>
- Reporting rates exceed background incidence (peach shaded cells)<sup>§</sup>
  - Males: after dose 1 (ages 12-15 and 16-17 years) and after dose 2 (ages 5-11, 12-15, and 16-17 years)
  - Females: after dose 2 (ages 12-15 and 16-17 years)
  - Reporting rates among males substantially lower among ages 5-11 vs. 12-15 and 16-17 years

\* Reports of myocarditis after doses 1 and 2 of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine during a 7-day risk interval after vaccination (as of Dec 19, 2021); reports verified to meet case definition by healthcare provider interview and/or medical record review.

<sup>†</sup> Too few reports of females ages 5-11 years to calculate a stable rate.

<sup>‡</sup> Children ages 5-11 years vaccinated Nov 3-Dec 19, 2021, children and adolescents ages 12-15 years vaccinated May 12-Dec 19, 2021.

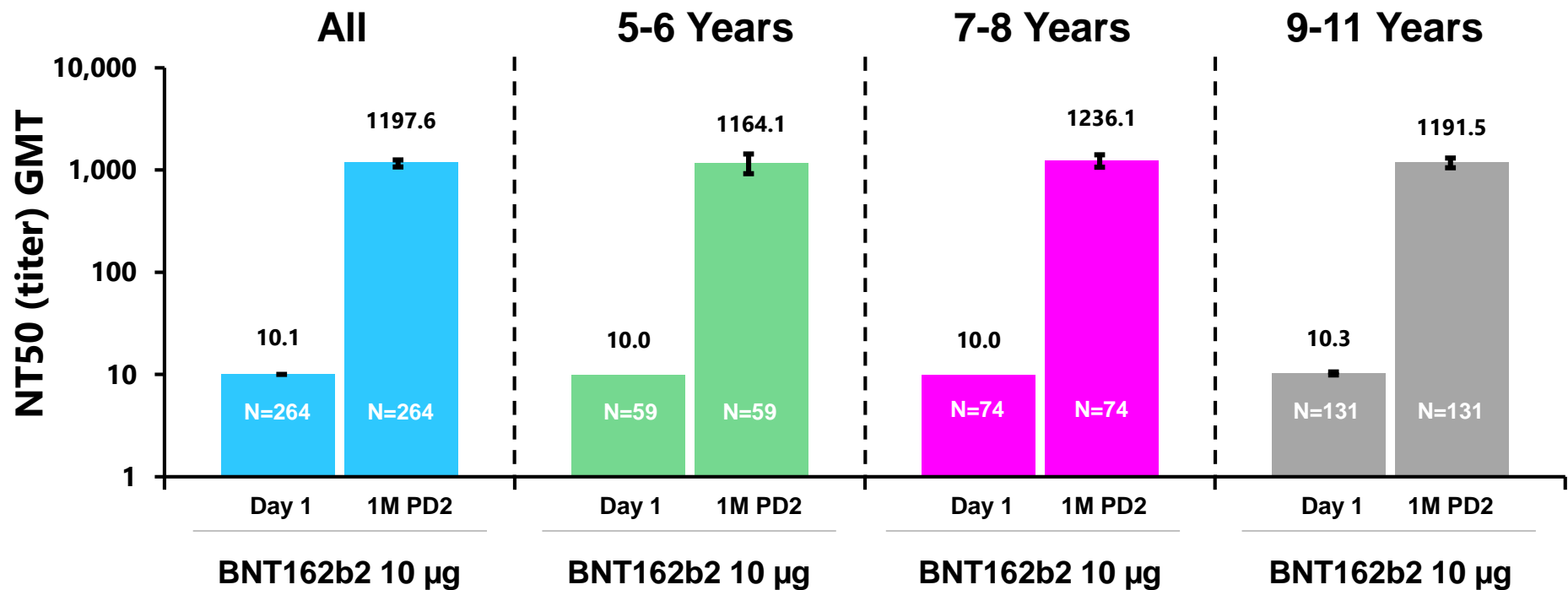
<sup>§</sup> An estimated 1-10 cases of myocarditis per 100,000 person years occurs among people in the United States, regardless of vaccination status; adjusted for the 7-day risk period, this estimated background is 0.2 to 1.9 per 1 million person 7-day risk period.



## (参考) 小児(5-11歳)に対する新型コロナワクチンの免疫原性

過去の感染歴のない年齢サブグループ(5-6歳、7-8歳、9-11歳)に対して新型コロナワクチンを接種した場合の免疫原性(中和抗体価)は、各グループで概ね同等だった。

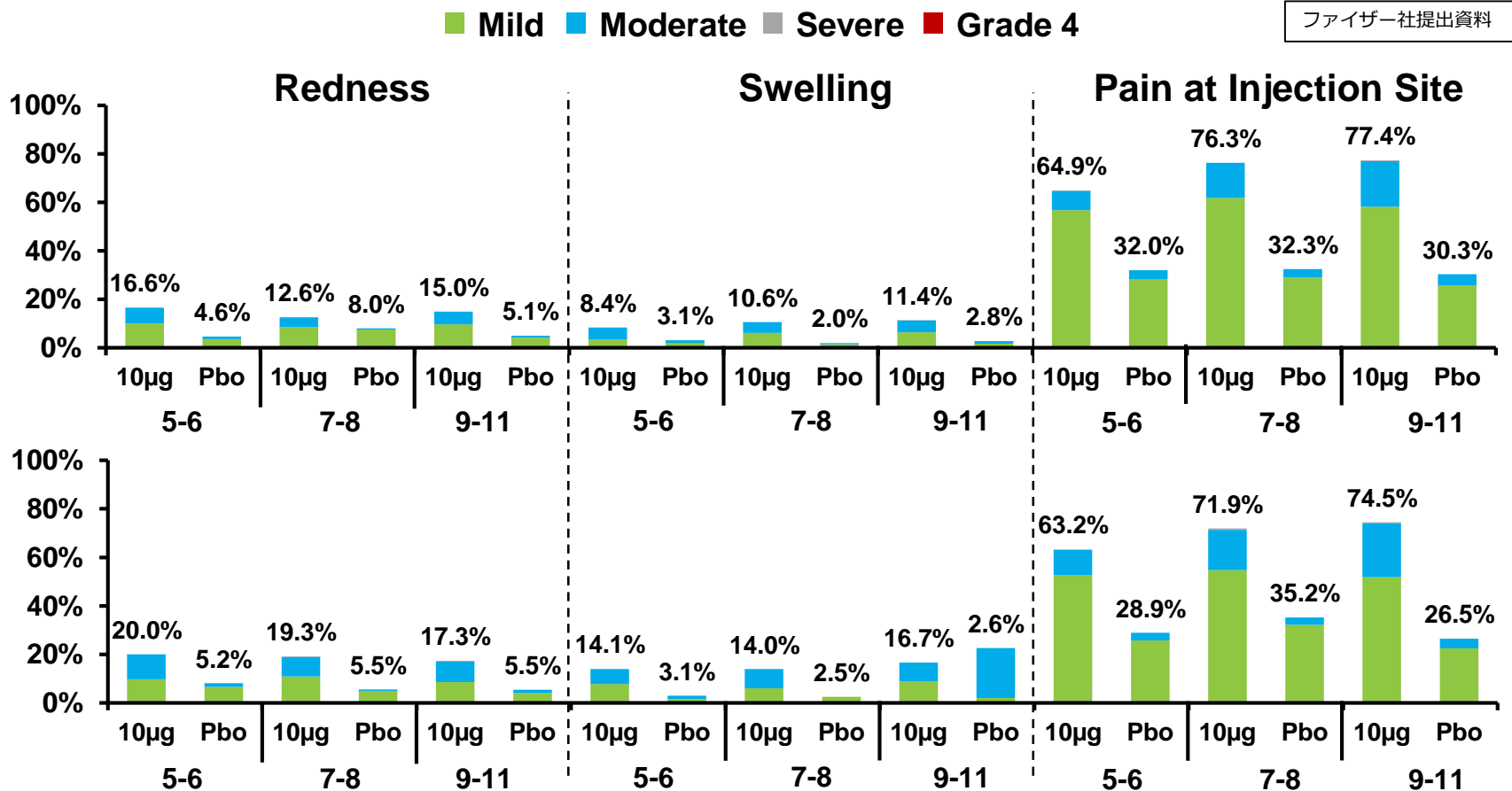
ファイザー社提出資料



NT50 = 50% neutralizing titers  
1M PD2 = 2回接種1か月後

# (参考) 小児(5-11歳)に対する新型コロナワクチンの安全性(局所反応)

年齢サブグループ(5-6歳、7-8歳、9-11歳)に対する新型コロナワクチン接種後の反応原性事象(局所反応)は、各グループで概ね同等だった。



Dose 1

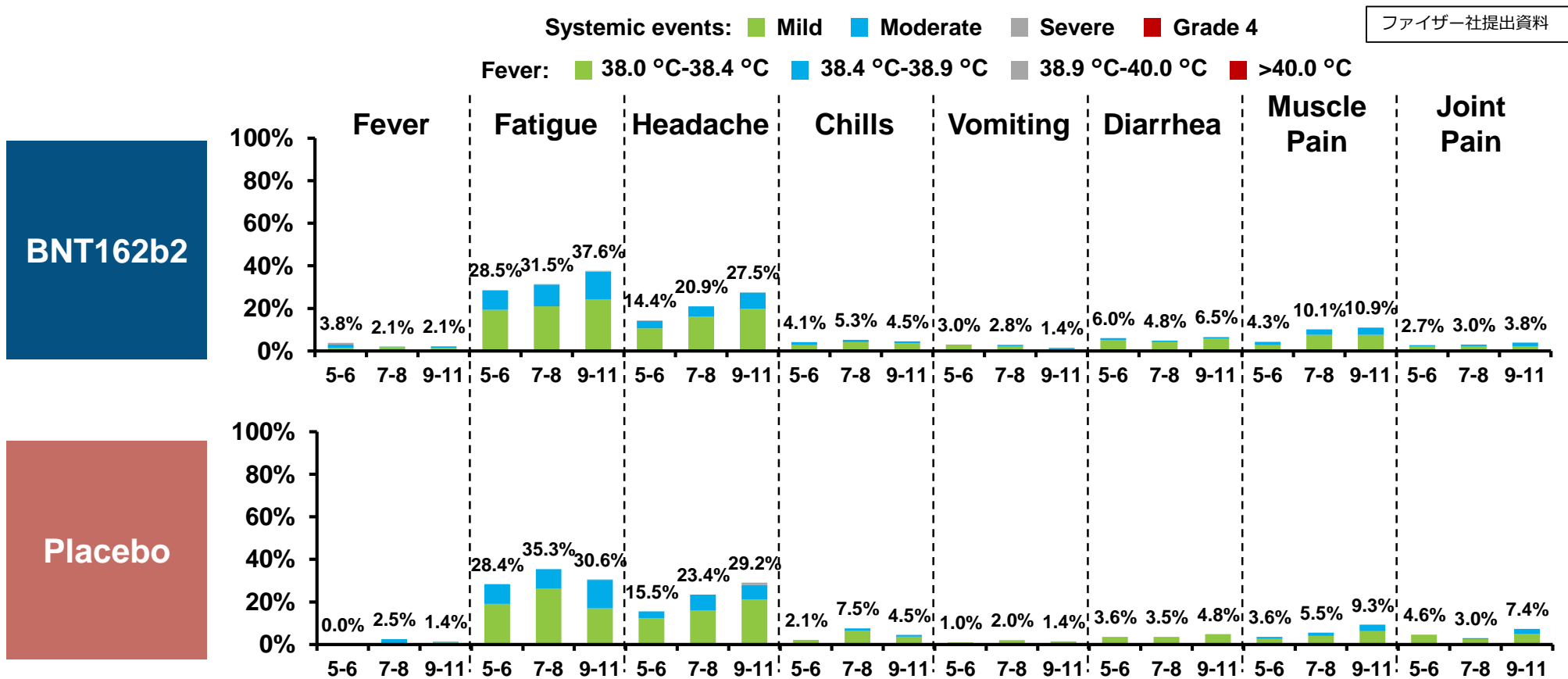
Dose 2

Redness and swelling severity definition: Mild=  $\geq 0.5-2\text{cm}$ , Moderate=  $>2-7\text{cm}$ , Severe= $>7\text{cm}$ , Grade 4= necrosis  
 Pain at injection site severity definition: Mild=no interference; Moderate=some interference; Severe=prevents daily activity; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Dose 1: 5-6 N=562; 7-8 N=636; 9-11 N=1062 Dose 2: 5-6 N=564; 7-8 N=629; 9-11 N=1049



# (参考) 小児 (5-11歳) に対する新型コロナワクチンの安全性 (全身反応①)

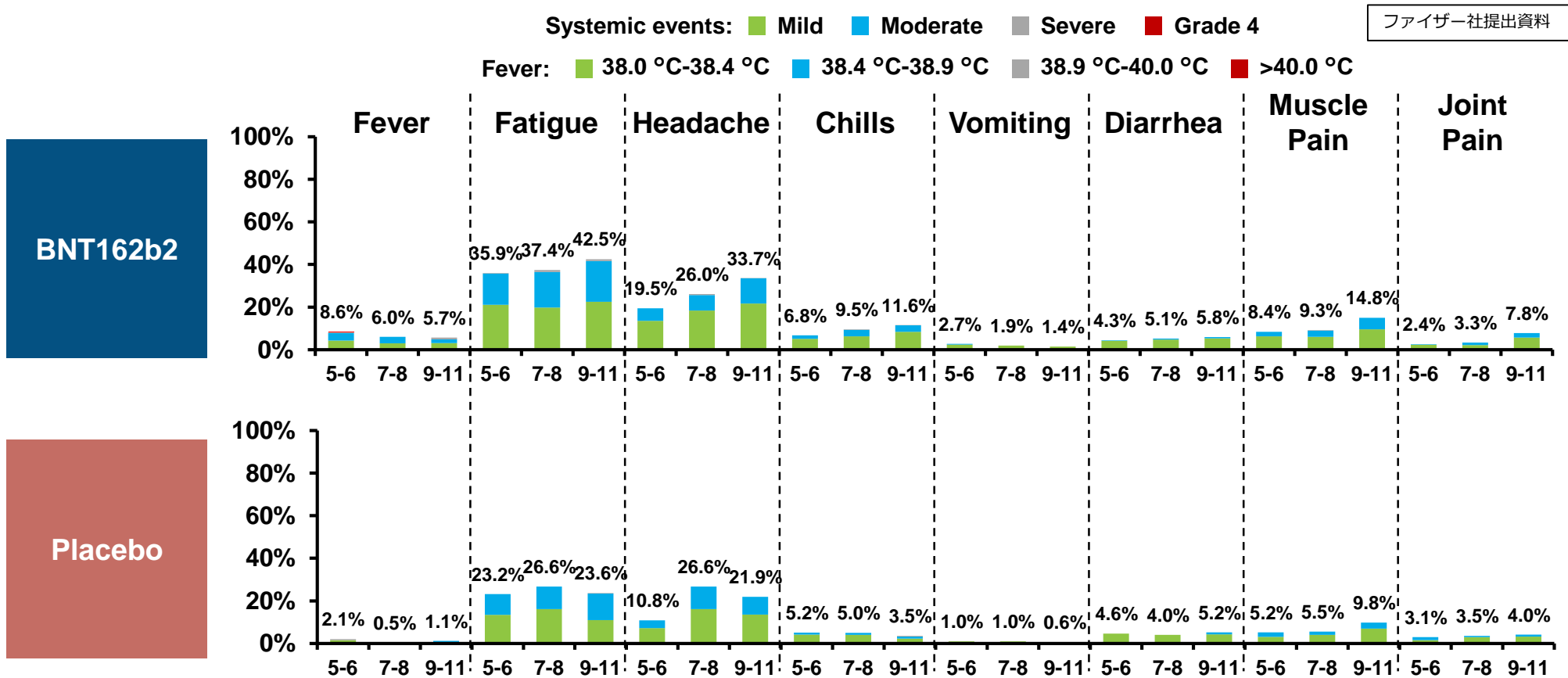
年齢サブグループ (5-6歳、7-8歳、9-11歳) に対する新型コロナワクチン1回目接種後の反応原性事象 (全身反応) は、各グループで概ね同等だった。



Fatigue, headache, chills, muscle pain, joint pain severity definition: Mild=no interference; Moderate=some interference; Severe=prevents daily activity; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Vomiting severity definition: Mild=1-2 time in 24h; Moderate=>2times in 24h; Severe=Requires IV hydration; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Diarrhea severity definition: Mild=2-3 times in 24h; Moderate=4-5 times in 24h; Severe=6 or more times in 24h; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Dose 1: 5-6 N=562; 7-8 N=636; 9-11 N=1062 Dose 2: 5-6 N=564; 7-8 N=629; 9-11 N=1049

# (参考) 小児 (5-11歳) に対する新型コロナワクチンの安全性 (全身反応②)

年齢サブグループ (5-6歳、7-8歳、9-11歳) に対する新型コロナワクチン2回目接種後の反応原性事象 (全身反応) は、各グループで概ね同等だった。



Fatigue, headache, chills, muscle pain, joint pain severity definition: Mild=no interference; Moderate=some interference; Severe=prevents daily activity; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Vomiting severity definition: Mild=1-2 time in 24h; Moderate=>2times in 24h; Severe=Requires IV hydration; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Diarrhea severity definition: Mild=2-3 times in 24h; Moderate=4-5 times in 24h; Severe=6 or more times in 24h; Grade 4=ER visit or hospitalization  
 Dose 1: 5-6 N=562; 7-8 N=636; 9-11 N=1062 Dose 2: 5-6 N=564; 7-8 N=629; 9-11 N=1049